

(5)

(10)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C 07 D 401.13

C 07 D 411.13

C 07 D 471.04

DT 25 04 252 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 25 04 252

(21)

Aktenzeichen:

P 25 04 252.8

(22)

Anmeldetag:

1. 2. 75

(43)

Offenlegungstag:

21. 8. 75

(50)

Unionspriorität:

(52) (53) (31)

18. 2. 74 Schweden 7402101

(54)

Bezeichnung:

Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

(71)

Anmelder:

Aktiebolaget Hässle, Mölndal (Schweden)

(72)

Vertreter:

Willrath, H.H., Dr.; Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Seiffert, K., Dipl.-Phys.; Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

(73)

Erfinder:

Berntsson, Peder Bernhard; Ingemar, Stig Ake; Garberg, Lars Erik;  
Mölnlycke (Schweden)

DT 25 04 252 A1

BEST AVAILABLE COPY

© 8. 75 509 834/1016

26/100

Copied from 10506196 on 01/11/2007

Dr. Hans-Heinrich Willrath  
Dr. Dieter Weber  
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert  
PATENTANWÄLTE

D-62 WIESBADEN 29.1.1975  
Postfach 1327 II/ep  
Gustav-Freytag-Straße 25  
D 60121 37 27 20  
Telegramsadressen: WILLPATENT

KH 405-1

2504252

AB Hässle  
S 431 20 Mölndal 1 / Schweden

-----  
Pterocyclische Verbindungen, Verfahren zu  
deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel  
-----

Priorität: v. 18. Februar 1974 in Schweden  
Anm.No.: 74 02 101-5  
-----

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften hinsichtlich der Beeinflussung der Magensäuresekretion bei Säugetieren einschließlich Menschen, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische Präparate, die diese neuen Verbindungen enthalten.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zu bekommen, die die Magensäuresekretion beeinflussen. Noch ein anderes Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen zu erhalten, die exogen oder endogen angeregte Magensäuresekretion hemmen, um so Verbindungen für eine Behandlung unter anderem von Ulcus pepticum zu erhalten.

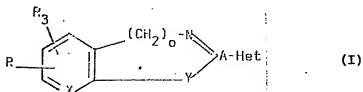
- 2 -

509834/1016

Ein anderes Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen zu bekommen, die die Magensäuresekretion stimulieren, um so Verbindungen für die Behandlung von Verdauungsstörungen infolge niedriger Magensäureproduktion im Magen-Darmkanal zu bekommen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der nachfolgenden Formeln solche Eigenschaften besitzen.

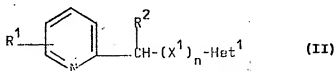
A. Neue Verbindungen nach der Erfindung sind jene der allgemeinen Formel I



worin R und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, Carboxygruppen, Carboalkoxygruppen, Carboalkoxyalkylgruppen, Carbamoylgruppen, Carbamoyloxygruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Hydroxyalkylgruppen und Acylreste in irgendeiner Stellung bedeuten, o eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist, X eine der Gruppen =CH oder =N bedeutet, Y eine der Gruppen =NR<sup>4</sup>, =CH<sub>2</sub>, -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>NH- bedeutet, worin R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe oder eine Carboalkoxygruppe bedeutet, A eine S, N oder nur C enthaltende gerade oder verzweigte Kette bedeutet und Het einen 2-Imidazolyl-, 2-Imidazolinyl-, 2-Thiazolyl-, 2-Thiazolinyl-, 2-Chinolyl-,

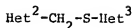
2-Piperidyl- oder 2-Pyridylrest bedeutet, die außerdem substituiert sein können, wobei, wenn Het 2-Pyridyl, A  $-SCH_2-$ , Y =NH, X  $\overset{\text{ist}}{=CH}$  / R und R<sup>3</sup> nicht beide Wasserstoffatome, nicht 5-CH<sub>3</sub> und 6-CH<sub>3</sub>, nicht Wasserstoff und 5-NO<sub>2</sub> und nicht Wasserstoff und 5-Cl bedeuten und, wenn Het 2-Pyridyl ist, A  $-SCH_2-$ , Y =NH, X =N- ist R und R<sup>3</sup> nicht beide Wasserstoffatome bedeuten, sowie die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

B. Verbindungen nach der Erfindung sind jene der allgemeinen Formel II



worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, Carboxygruppe, Carboalkoxygruppe, Carboalkoxyalkylgruppe, Carbamoylgruppe, Carbamoylalkylgruppe, Hydroxylgruppe, Alkoxygruppe, Hydroxyalkylgruppe oder Acylgruppe in irgendeiner Stellung bedeutet, R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, X<sup>1</sup> =S oder =NH bedeutet, n 0 oder 1 ist, Het<sup>1</sup> ein 2-Imidazolyl-, 2-Imidazoninyl-, 2-Oxazolinyl- oder 2-Thiazolinylrest bedeutet, die außerdem substituiert sein können, oder die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

C. Verbindungen nach der Erfindung sind auch jene der allgemeinen Formel III



(III)

worin  $\text{Het}^2$  ein Imidazoly- oder Thiazolyrest ist und  $\text{Het}^3$  ein Imidazolinyrest oder Thiazolinyrest ist, und die therapeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Die Alkylgruppen R und  $\text{R}^3$  der Formel I sind zweckmäßig Alkylgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. So kann die Alkylgruppe R Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl sein.

Die Halogenatome R und  $\text{R}^3$  sind Fluor, Jod, Brom und Chlor, vorzugsweise Brom und Chlor.

Die Carboxygruppen R und  $\text{R}^3$  sind beispielsweise die Gruppe  $\text{HOOC-}$ .

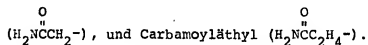
Die Carboalkoxygruppen R und  $\text{R}^3$  sind etwa die Gruppen Alkyl-O-OC-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome, hat. Carboalkoxygruppen R und  $\text{R}^3$  sind beispielsweise Carbomethoxy ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ), Carboäthoxy ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC-}$ ).

Carboalkoxyalkylgruppen R und  $\text{R}^3$  sind etwa die Gruppen Alkyl-OOC-alkyl<sup>1</sup>-, worin die Alkylgruppe bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome und die Alkyl<sup>1</sup>-Gruppe bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome hat, wie Carbo-

methoxymethyl ( $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2^-$ ), Carbomethoxyäthyl ( $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{H}_4^-$ ), Carbäthoxymethyl ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2^-$ ) und Carbäthoxyäthyl ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2\text{H}_4^-$ ).

Carbamoylgruppen R und  $\text{R}^3$  sind beispielsweise die Gruppe  $\text{H}_2\text{NCO}-$ .

Carbamoylalkylgruppen R und  $\text{R}^3$  sind die Gruppen  $\text{H}_2\text{NCO-Alkyl}-$ , worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome besitzt, wie Carbamoylmethyl



Alkoxygruppen R und  $\text{R}^3$  sind zweckmäßig Alkoxygruppen mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

Hydroxyalkylgruppen R und  $\text{R}^3$  haben zweckmäßig bis zu 7 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt, wie beispielsweise Hydroxymethyl, 1-Hydroxypropyl-2, 1-Hydroxyäthyl-2 oder 1-Hydroxy-2-methylpropyl-2.

Acylgruppen R und  $\text{R}^3$  haben vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl

$$(\text{HC}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-; \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-; \text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-)$$

Acyl  $R^4$  hat vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome, wie

Formyl ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{HC-}$ ), Acetyl ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_3\text{C-}$ ) oder Propionyl ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C-}$ ).

Carboalkoxygruppen  $R^4$  sind zweckmäßig die Gruppe Alkyl-O-OC-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome besitzt, wie Carbomethoxy ( $\text{CH}_3\text{OOC-}$ ) und Carbäthoxy ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}$ ).

Die zweibindige Gruppe A kann beispielsweise eine Methylen-thiogruppe, Thiomethylengruppe, Thio(methyl)-methylengruppe, (Methyl)-methylen-thiogruppe, Methylenaminogruppe, Äthylenaminogruppe, Aminomethylengruppe, Methylenaminomethylengruppe, Methylengruppe, Äthylengruppe, Propylengruppe, (Methyl)-methylengruppe, (Methyl)-äthylengruppe, Vinylengruppe oder Propengruppe sein.

Die heterocyclischen Gruppen Het, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> und Het<sup>3</sup> können außerdem durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein. Solche Alkylgruppen sind vorzugsweise niedermolekulare Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl oder Propyl. Derartige Halogensubstituenten sind vorzugsweise Chlor oder Brom.

Die heterocyclischen Gruppen Het, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> und Het<sup>3</sup> sind vorzugsweise in 2-Stellung gebunden, doch kann die Gruppe Het<sup>2</sup> auch in 4-Stellung an den Rest des Moleküls gebunden sein.

Die Alkylgruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Alkylgruppen  $R$  und  $R^3$  und kann somit beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl sein.

Das Halogenatom  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Halogenatome  $R$  und  $R^3$  und ist somit vorzugsweise Brom oder Chlor.

Die Carboxygruppe  $R^1$  hat dieselbe Bedeutung wie die Carboxygruppen  $R$  und  $R^3$ .

Die Carboalkoxygruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Carboalkoxygruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Carbo-methoxy oder Carbäthoxy.

Die Carboalkoxyalkylgruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Carboalkoxyalkylgruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Carbomethoxymethyl, Carboäthoxymethyl, Carbomethoxyäthyl oder Carbäthoxyäthyl.

Die Carbamoylgruppe  $R^1$  besitzt die gleiche Bedeutung wie die Carbamoylgruppen  $R$  und  $R^3$ .

Die Carbamoylalkylgruppe  $R^1$  besitzt die gleiche Bedeutung wie die Carbamoylalkylgruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Carbamoylmethyl oder Carbamoyläthyl.

Die Alkoxygruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Alkoxygruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Methoxy-, Äthoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.



Die Hydroxyalkylgruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Hydroxyalkylgruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Hydroxymethyl, 1-Hydroxypropyl-2, 1-Hydroxyäthyl-2, 1-Hydroxy-2-methylpropyl-2.

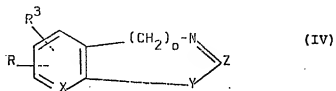
Die Acylgruppe  $R^1$  hat die gleiche Bedeutung wie die Acylgruppen  $R$  und  $R^3$  und ist beispielsweise Formyl, Acetyl oder Propionyl.

Die Alkylgruppe  $R^2$  hat die gleiche Bedeutung wie die Alkylgruppe  $R^1$  und kann somit beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl sein.

Die Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Somit können Verbindungen der obigen Formel I dadurch hergestellt werden, daß man

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



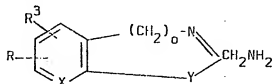
worin  $R$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $O$  und  $Y$  die obige Bedeutung haben und  $Z$   $SH$  oder  $NH_2$  oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel V



(V)

worin Het die obige Bedeutung und  $Z^1$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH oder  $NH_2$  bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

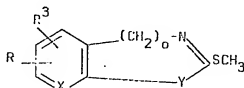
worin R,  $R^3$ , X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII)

worin Het die obige Bedeutung hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

c. eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

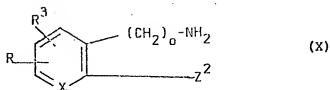
worin R,  $R^3$ , X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



(IX)

worin Het die obige Bedeutung hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

d. eine Verbindung der allgemeinen Formel X



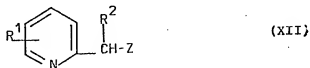
worin R, R<sup>3</sup>, o und X die obige Bedeutung haben und Z<sup>2</sup> NH<sub>2</sub> bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



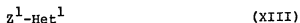
worin Het die obige Bedeutung hat und D eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt und bei allen diesen Verfahren die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ihre therapeutisch verträglichen Salze überführt.

Weiterhin können Verbindungen der obigen Formel II in der Weise hergestellt werden, daß man

e. eine Verbindung der allgemeinen Formel XII



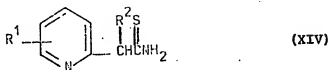
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



worin Z<sup>1</sup> und Het<sup>1</sup> die obige Bedeutung haben, unter Bildung

einer Verbindung der Formel II umsetzt oder

f. eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



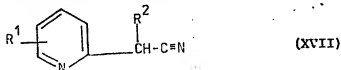
unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt oder

g. eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel XIV, worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI



worin  $\text{Z}^4$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der Formel II umsetzt oder

h. eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII,



worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel XVI unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt.

Weiterhin können Verbindungen der Formel III hergestellt werden, indem man

1. eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII.



worin  $\text{Het}^2$  die obige Bedeutung hat und  $\text{Z}^2$  SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX



worin  $\text{Het}^3$  die obige Bedeutung hat und  $\text{Z}^3$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt.

In den obigen Reaktionen können  $\text{Z}$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  und  $\text{Z}^4$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe sein.

Eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist besonders eine solche Hydroxylgruppe, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist, vorzugsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, oder mit Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie einer starken aromatischen Säure, wie Benzolsulfonsäure, 4-Brombenzolsulfonsäure oder 4-Toluolsulfonsäure. Somit sind  $\text{Z}$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  und  $\text{Z}^4$  vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod.

Je nach den Verfahrensbedingungen und dem Ausgangsmaterial bekommt man das Endprodukt entweder als freie Base oder in der Form von deren Säureadditionssalz, das ebenfalls innerhalb des Erfindungsgedankens liegt. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze erhalten werden, wie auch Hemiamino-, Sesqui- oder Polyhydrate. Die Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in ihre freie Base umgewandelt werden, indem man beispielsweise basische Mittel, wie Alkali, oder Ionenaustauscher verwendet. Andererseits können die erhaltenen freien Basen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren bilden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen werden vorzugsweise solche Säuren verwendet, die geeignete therapeutisch verträgliche Salze bilden. Solche Säuren sind beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure oder Pyruvsäure, Phenyllessigsäure, Benzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Äthylensulfonsäuren, Halogenbenzolsulfonsäuren, Toluolsulfonsäuren, Naphthylsulfonsäuren oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

509834/1016

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie beispielsweise Picrate, können als Reinigungsmittel der erhaltenen freien Basen dienen, wenn die freien Basen in ihre Salze umgewandelt, diese abgetrennt und dann aus ihnen die Basen wieder freigesetzt werden. Im Hinblick auf die enge Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in der freien Form und in der Form ihrer Salze ist es verständlich, daß gegebenenfalls bei Erwähnung der freien Verbindungen auch die entsprechenden Salze gemeint sind.

Einige der neuen Verbindungen können, je nach der Auswahl der Ausgangsmaterialien und des Verfahrens, als optische Antipoden oder Racemat vorliegen, oder sie können, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) vorliegen.

Die erhaltenen Isomerengemische (Racematgemische) können, je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden der Komponenten in die beiden stereoisomeren, (diastereomeren) reinen Racemate getrennt werden, wie durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Das erhaltene Racemat kann nach bekannten Methoden getrennt werden, wie beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch eine Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindung bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie auf Grund ihrer unterschiedlichen Lös-

lichkeit in den Diastereomeren, woraus die Antipoden durch den Einfluß eines geeigneten Mittels freigesetzt werden können. Zweckmäßig brauchbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Formen von Weinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chinasäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie neu sein sollten, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Bei der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach der Erfindung normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in der Form eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, das eine aktive Komponente entweder als freie Base oder als pharmazeutisch verträgliches, nichtgiftiges Säureadditionssalz, wie als Hydrochlorid, Lactat, Acetat, Sulfamat oder dergleichen, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichem Trägermaterial enthält. Dabei betrifft die Erwähnung der neuen Verbindungen nach der Erfindung hier entweder die freie Aminbase oder deren Säureadditionssalze, selbst wenn die Verbindungen allgemein oder speziell beschrieben sind, vorausgesetzt, daß der Context, in welchem solche Ausdrücke verwendet werden, wie beispielsweise die Ausführungsbeispiele, mit dieser breiten Bedeutung in Übereinstimmung steht. Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel



2504252

sein. Diese pharmazeutischen Präparate sind ein weiteres Ziel der Erfindung. Gewöhnlich liegt die Menge an aktiver Verbindung zwischen 0,1 und 95 Gew.-% des Präparates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, in Präparaten für Injektion und zwischen 2 und 50 Gew.-% in Präparaten für orale Verabreichung.

Bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate, die eine Verbindung nach der vorliegenden Erfindung enthalten, in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung, kann die ausgewählte Verbindung mit einem festen, pulverförmigen Träger, wie beispielsweise Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, sowie mit einem Antireibungsmittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglykolwachsen oder dergleichen, vermischt und zu Tabletten gepreßt werden. Wenn überzogene Tabletten beziehungsweise Dragees erwünscht sind, können die wie oben hergestellten Kerne mit konzentrierter Zuckerlösung überzogen werden, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talcum, Titan-dioxid oder dergleichen enthalten kann. Außerdem können die Tabletten mit einem in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelösten Lack überzogen werden. Diesem Überzug kann ein Farbstoff zugesetzt werden, um leicht zwischen Tabletten mit unterschiedlichen aktiven Verbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der aktiven Verbindung zu unterscheiden.

509834/1016

2504252

Bei der Herstellung weicher Gelatinekapseln (perlformiger geschlossener Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise Glycerin bestehen, oder bei der Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln, wird die aktive Verbindung mit einem pflanzlichen Öl vermischt. Harte Gelatinekapseln können Granalien der aktiven Verbindung in Kombination mit einem festen, pulverförmigen Träger, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke (wie beispielsweise Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einer neutralen Fettgrundlage enthalten, oder sie können in der Form von Gelatine-Rektalkapseln hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einem pflanzlichen Öl oder Paraffinöl enthalten.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie beispielsweise als Lösungen, die etwa 0,2 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% der beschriebenen aktiven Substanz enthalten, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch von Äthanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol besteht. Gegebenenfalls können solche flüssigen Präparate auch Färbemittel, Geschmacksmittel, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel enthalten.

509834/1016

2504252

Lösungen für parenterale Verabreichung durch Injektion können als eine wässrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes der aktiven Verbindung hergestellt werden, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 0,10 Gew.-%. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffersubstanzen enthalten und zweckmäßig in Ampullen unterschiedlicher Dosierungseinheit untergebracht werden.

Die Herstellung pharmazeutischer Tabletten für perorale Verwendung erfolgt gemäß der folgenden Methode:

Die betreffenden festen Substanzen werden auf eine bestimmte Teilchengröße gemahlen oder gesiebt. Das Bindemittel wird homogenisiert und in einer bestimmten Lösungsmittelmenge suspendiert. Die therapeutische Verbindung und erforderliche Hilfsstoffe werden unter kontinuierlichem und konstantem Mischen mit der Bindemittellösung vermenzt und derart befeuchtet, daß die Lösung gleichförmig in der Masse verteilt wird, ohne irgendwelche Teile überzubefeuchten. Die Lösungsmittelmenge wird gewöhnlich so eingestellt, daß die Masse eine Konsistenz erhält, die an feuchten Schnee erinnert. Die Befeuchtung des pulverförmigen Gemisches mit der Bindemittellösung bewirkt, daß die Teilchen etwas zu Aggregaten aneinander haften, und das wirkliche Granulierverfahren erfolgt in der Weise, daß die Masse durch ein Sieb in der Form eines rostfreien Netzes mit einer Maschengröße von etwa 1 mm gepreßt wird. Die Masse wird dann in dünner Schicht

509834/1016

2504252

auf einem Boden ausgebreitet, um in einer Trockenkammer getrocknet zu werden. Dieses Trocknen erfolgt während 10 Stunden und sollte sorgfältig standardisiert werden, da der Wasserdampfgehalt des Granulats von äußerster Wichtigkeit für das anschließende Verfahren und für die Eigenschaften der Tabletten ist. Trocknen in einer Wirbelschicht ist ebenfalls möglich. In diesem Fall wird die Masse nicht auf einem Boden ausgebreitet, sondern in einen Behälter mit einem Netzboden gegossen.

Nach der Trockenstufe werden die Granalien derart gesiebt, daß man die gewünschte Teilchengröße bekommt. Unter bestimmten Umständen muß Pulver entfernt werden.

Zu dem sogenannten Endgemisch werden zerlegende, reibungsvermindernde und Haftung vermindernde Mittel zugesetzt. Nach diesem Vermischen soll die Masse ihre richtige Zusammensetzung für die Tablettierungsstufe haben.

Die gereinigte Tablettenpresse wird mit einem bestimmten Satz von Stempeln und Preßwerkzeugen versehen, worauf die geeignete Einstellung für das Gewicht der Tabletten und den Kompressionsgrad ausgetestet wird. Das Gewicht der Tablette ist entscheidend für die Größe der Dosis in jeder Tablette und wird berechnet, indem man von der Menge an therapeutischem Mittel in den Granalien ausgeht. Der Kompressionsgrad beeinflusst die Größe der Tablette, ihre Festigkeit und ihre Fähigkeit, in Wasser zu zergehen. Besonders bezüglich der

509834/1016

2504252

beiden letzteren Eigenschaften bedeutet die Auswahl des Kompressionsdruckes (0,5 bis 5 Tonnen) etwas wie eine Gleichgewichtsstufe. Wenn die richtige Einstellung erfolgt ist, beginnt man mit der Tablettenherstellung, die mit einer Geschwindigkeit von 20 000 bis 200 000 Tabletten/Stunde erfolgt. Das Pressen der Tabletten erfordert unterschiedliche Zeiten und hängt von der Größe des Ansatzes ab.

Die Tabletten werden von anhaftendem Pulver in einer speziellen Apparatur befreit und dann in einer geschlossenen Packung gelagert, bis sie ausgeliefert werden.

Viele Tabletten, besonders jene, die rauh oder bitter sind, werden mit einem Überzug beschichtet. Dies bedeutet, daß sie mit einer Zuckerschicht oder irgendeinem anderen geeigneten Überzug beschichtet werden.

Die Tabletten werden gewöhnlich von Maschinen mit einem elektronischen Zählwerk verpackt. Die unterschiedlichen Verpackungstypen bestehen aus Glas- oder Kunststoffdosen, doch auch aus Schachteln, Röhrchen und speziellen, für eine Dosierung eingerichteten Packungen.

Die Tagesdosis der aktiven Substanz variiert und hängt von der Verabreichungsart ab, doch liegt sie nach einer Faustregel bei 100 bis 400 mg/Tag aktiver Substanz bei peroraler Verabreichung und bei 5 bis 20 mg/Tag bei intravenöser Verabreichung.

509834/1016

2504252

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen als Celsius-Grade angegeben.

Die Ausgangsmaterialien in den nachfolgenden Beispielen wurden folgendermaßen hergestellt:

Eine 1,2-Diaminoverbindung, wie o-Phenylendiamin, wurde mit Kaliummethylxanthat (gemäß Org.Synth., Band 30, Seite 56) unter Bildung eines 2-Mercaptobenzimidazols umgesetzt.

2-Chlormethylpyridin wurde durch Umsetzung von 2-Hydroxymethylpyridin mit Thionylchlorid (gemäß Arch.Pharm., Band 26, Seiten 448 bis 451 (1956)) hergestellt.

2-Chlormethylbenzimidazol wurde durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit Chloressigsäure hergestellt.

#### Beispiel 1

0,1 Mol 4-Methyl-2-mercaptobenzimidazol wurde in 20 ml Wasser und 200 ml Äthanol mit einem Gehalt von 0,2 Mol Natriumhydroxid gelöst. 0,1 Mol 2-Chlormethylpyridinhydrochlorid wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Natriumchlorid wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Eine äquivalente Menge konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde zugesetzt, worauf das Monohydrochlorid von 2-Pyridylmethylthio-4-methyl-2-benzimidazol isoliert wurde. Ausbeute 0,05 Mol, Schmelzpunkt 137°C.

509834/1016

2504252

Beispiele 2 bis 18

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1. Die Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Beispiel 19

15,3 g Äthylenthioharnstoff wurden in 200 ml Isopropanol dispergiert, und das Gemisch wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt. 25,1 g 2-Chlormethylbenzimidazol wurden in kleinen Anteilen zugesetzt, worauf das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit Äthylacetat verdünnt. Die dabei erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute an 2-(2-Benzimidazolylmethylthio)-imidazolin 29,6 g (73 %), F. = 132°C als Hydrochlorid.

Beispiele 20 bis 23

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 19. Die so erhaltenen Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle I enthalten.

Beispiel 24

Ein Gemisch von 11 g 2-Aminomethylbenzimidazol, 7 g S-Methylmercaptothiazolin-hydrojodid und 14 g Kaliumcarbonat in 150 ml Methanol wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die gebildeten Salze wurden dann abfiltriert, und die Lösung wurde im Vakuum eingedampft.

509834/1016

2504252

Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol aufgelöst, worauf das Hydrochlorid unter Verwendung von mit HCl gesättigtem Äthanol ausgefällt wurde. Ausbeute an 2- $\sqrt{2}$ -Benzimidazolyl-methylamino-7-thiazolin 5 g, F. > 240°C als Hydrochlorid.

Beispiel 25

15,1 g 2-Pyridinpropionsäure und 10,8 g o-Phenylendiamin wurden 40 Minuten in 100 ml 4 n HCl gekocht. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Ammoniak neutralisiert. Die neutrale Lösung wurde dann mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Aktivkohle behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, worauf eine äquivalente Menge an konzentrierter HCl zugesetzt wurde. Das ausgefällte Hydrochlorid wurde nach dem Kühlen abfiltriert und das Salz aus absolutem Äthanol mit etwas Äther umkristallisiert. Ausbeute an 2- $\sqrt{2}$ -(2-Pyridyl)-äthyl-7-benzimidazol 4,3 g, F. = 225°C als Hydrochlorid.

Beispiel 26

2- $\sqrt{2}$ -(2-Pyridyl)-äthenyl-7-benzimidazol wurde gemäß Beispiel 25 hergestellt.

Beispiel 27

13,5 g (0,05 Mol) 2- $\sqrt{2}$ -Pyridylmethylthio-7-benzimidazolhydrochlorid, 3,9 g (0,05 Mol) Acetylchlorid und 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin wurden in 100 ml Acetonitril aufgelöst. Das Gemisch wurde in einem Wasserbad von 40°C 30 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten Kristalle

509834/1016



le abfiltriert und in Wasser suspendiert, um das Triäthylaminhydrochlorid zu lösen. Der Rest, 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -N-acetylbenzimidazol, wurde abfiltriert. Ausbeute 7,2 g (51 %), F.= 119 bis 124°C als Base.

Beispiel 28

2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -N-methoxycarbonylbenzimidazol wurde gemäß Beispiel 27 hergestellt.

Beispiel 29

2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -3H-chinazolin wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt, F.=182°C als Dihydrochlorid (Tabelle I).

Beispiel 30

2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(4.5-benz)-1,3-homopiperazin-1-en, F.> 250°C als Hydrochlorid (Tabelle I), wurde gemäß Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 31

0,05 Mol 2-Chlormethylpyridin und 0,055 Mol Äthylenthioharnstoff wurden in 100 ml Methanol gelöst, worauf die Lösung 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute an 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -imidazolin 9,0 g, F.=190°C als Dihydrochlorid.

Beispiele 32 bis 35

Diese Verbindungen wurden gemäß Beispiel 31 hergestellt. Die gewonnenen Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle II aufgeführt.

2504252

Beispiel 36

16,4 g Chlormethylpyridinhydrochlorid wurden in 300 ml Aceton zusammen mit 27,6 g  $K_2CO_3$  suspendiert. 10 g 2-Mercaptoimidazol wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde etwa 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das Aceton wurde verdampft und der Rückstand zwischen 250 ml 2 n HCl und Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde alkalisch gemacht und dann mit Äthylacetat extrahiert, welches nach dem Trocknen mit Kohle behandelt wurde. Das Hydrochlorid wurde unter Verwendung von gasförmigem HCl ausgefällt, abfiltriert und mit heißem Acetonitril gewaschen. Ausbeute an 2-[2-Pyridylmethylthio]-imidazol 16,4 g, F.=155°C als Hydrochlorid.

Beispiele 37 bis 39

Diese Verbindungen sind in der später folgenden Tabelle II aufgeführt und wurden gemäß Beispiel 36 gewonnen.

Beispiel 40

6 g 2-Pyridylthioacetamid und 3,2 g Äthylendiamin wurden auf einem Ölbad 3 Stunden auf 150°C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 2 n HCl gelöst und mit Methylenchlorid gewaschen. Die wässrige Phase wurde alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert, das im Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Methanol aufgelöst, worauf mit HCl gesättigtes Äthylacetat zugesetzt wurde. Das ausgefällte Hydrochlorid wurde aus Methanol-Äther unkristallisiert. Die Ausbeute an

509834/1016

2504252

2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin betrug 5,5 g, F.=223°C als Hydrochlorid.

Beispiel 41

0,23 Mol Äthylendiaminmono-p-toluolsulfonat und 0,23 Mol 2-Cyanomethylpyridin wurden auf einem Sandbad 2 Stunden auf 250°C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und in 2 n HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen und dann alkalisch gemacht. Die alkalische wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die Lösungsmittelphase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, dem mit HCl gesättigtes Äthylacetat zugesetzt wurde. Das ausgefällte Hydrochlorid wurde abfiltriert und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethyl7-imidazolin 9,5 g, F.=223°C als Hydrochlorid.

Beispiel 42

5,4 g 2-Aminomethylpyridin und 13 g S-Methylmercaptothiazolinhydrojodid wurden in 150 ml Methanol gelöst und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde verdampft und der Rückstand aus Isopropanol-Äthylacetat kristallisiert. Die Kristalle wurden in Wasser gelöst, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde getrocknet und das Hydrochlorid mit HCl-gas ausgefällt. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazolin 5,5 g, F.= 195 bis 215°C als Hydrochlorid.

509834/1016

2504252

Beispiel 43

0,05 Mol 2-Chlormethylpyridinhydrochlorid, 0,05 Mol 2-Aminothiazol und 0,1 Mol Kaliumcarbonat wurden in 200 ml Aceton gelöst, und diese Lösung wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das so gebildete Kaliumchlorid wurde abfiltriert und das Aceton verdampft. Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst und das Hydrochlorid unter Verwendung von mit HCl gesättigtem Äthanol ausgefällt. Ausbeute an 2-2-Pyridylmethylamino7-thiazol 2,2 g.

Beispiel 44

29 g 2-Pyridylthioacetamid wurden in 200 ml Aceton gelöst, worauf 15 ml Chloracetone tropfenweise zugesetzt wurden. Die Lösung wurde 48 Stunden unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. 14 g des gebildeten Hydrochlorids von 2-Pyridylthioacetamid wurden abfiltriert, worauf das Lösungsmittel im Vakuum verdampft wurde. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, und das Hydrochlorid wurde durch Einführung von gasförmigem HCl ausgefällt. Das 2-2-Pyridylmethyl7-(4-methyl)-thiazol wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 74 %, F.= 180°C als Dihydrochlorid.

Beispiel 45

11,8 g 2-Cyanomethylpyridin, 12,4 g 2-Aminoäthanthiol (Cysteaminhydrochlorid) und 15,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden in 150 ml absolutem Äthanol suspendiert. Das Gemisch wurde auf einem Wasserbad 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rück-

509834/1016

2504252

stand wurde bei 100 bis 120°C/3 mm Hg destilliert. Das 2-2-Pyridylmethyl7-thiazolin wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 5,4 g, F.= 155°C als Hydrochlorid.

Beispiel 46

2-4-(2-Methylthiazolyl)-methylthio7-imidazolin wurde gemäß Beispiel 31 hergestellt.

Beispiel 47

2-4-Imidazolylmethylthio7-thiazolin, F.= 125 bis 145°C, wurde gemäß Beispiel 36 hergestellt.

Beispiel 48

2-4-Thiazolylmethylthio7-imidazolin, F.=221°C als Hydrochlorid, wurde gemäß Beispiel 31 hergestellt.

509834/1016

2504252

Tabelle I  
Verbindungen der Formel I



Bei- spiel	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	R <sup>4</sup>	A	Het	F. °C
1	H	4-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	137-83 (2-HCl)
2	6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	230 (HCl)
3	H	5-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	180 (HCl)
4	6-Cl	4-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	180 (HCl)
5	H	5-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	155-95 (2-HCl)
6	H	5-CH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	
7	H	5-CCCH <sub>3</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	
8	H	5-COOH	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	
9	H	5-CCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	
10	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-(6-Methylpyridyl)	121 (HCl)
11	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-(6-Chlorpyridyl)	145 (Base)
12	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-(4-Chlorpyridyl)	
13	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-(5-Methylpyridyl)	134 (HCl)
14	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Piperidyl	
15	H	H	0	CH NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Chinolyl	144-63 (HCl)

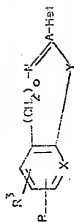
(Fortsetz.)

BAD ORIGINAL

509834/1016

- 30 -

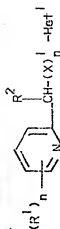
Tabelle I (Fortsetzung.)



Bei- spiel	R	o	X	Y	R <sup>4</sup>	A	list	P.	°C
16	H	5-CH <sub>2</sub> OH	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	
17	H	H	0	CH	CH=CH-	-	-CH <sub>2</sub> S-	2-Imidazolyl	192 (HCl)
18	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> NH-	2-Imidazolyl	> 240
19	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> S-	2-Imidazolyl	132 (HCl)
20	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> S-	2-Pyridyl	185 (HCl)
21	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> S-	2-Thiazolyl	144 (Base)
22	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> S-	2-Thiazolyl	carboni- siet
23	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-S-CH(CH <sub>3</sub> )-	2-Pyridyl	165 (HCl)
24	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> NH-	2-Thiazolyl	> 240 (HCl)
25	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	225 (HCl)
26	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-CH=CH-	2-Pyridyl	
27	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	119-24 (Base)
28	H	H	0	CH	NR <sup>4</sup>	H	-COOCH <sub>3</sub> -	2-Pyridyl	
29	H	H	0	CH	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	182 (2·HCl)
30	H	H	1	CH	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	-SCH <sub>2</sub> -	2-Pyridyl	> 250 (HCl)

Tabelle II

Verbindungen der Formel II



Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	X <sup>1</sup>	Het <sup>1</sup>	P, °C
31	H	H	1	S	2-Imidazoliny1	223 (2·HCl)
32	H	CH <sub>3</sub>	1	S	2-Imidazoliny1	190 (2·HCl)
33	5-CH <sub>3</sub>	H	1	S	2-Imidazoliny1	97-101 (base)
34	H	H	1	S	2-4-Methylimidazoliny1	140-62 (HCl)
35	H	H	1	S	2-1-Methylimidazoliny1	130 (HCl)
36	H	H	1	S	2-Imidazoliny1	155 (2·HCl)
37	H	H	1	S	2-Oxazoliny1	125 (HCl)
38	H	H	1	S	2-Thiazolyl	100 (HCl)
39	H	H	1	S	2-Thiazolyl	170 (HCl)
40	H	H	0	-	2-Imidazoliny1	223 (2·HCl)
41	H	H	0	-	2-Imidazoliny1	223 (2·HCl)
42	H	H	1	NH	2-Thiazoliny1	195-215 (HCl)
43	H	H	1	NH	2-Thiazolyl	
44	H	H	0	-	2-4-Methylthiazolyl	180 (HCl)
45	H	H	0	-	2-Thiazoliny1	155 (HCl)

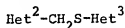
BAD ORIGINAL



2504252

Tabelle III

Verbindungen der Formel III



Bei- spiel	Het <sup>2</sup>	Het <sup>3</sup>	F. °C
46	4(2-Methylthiazolyl)	2-Imidazoliny1	
47	4-Imidazolyl	2-Thiazoliny1	125-45 (Base)
48	4-Thiazolyl	2-Imidazoliny1	221 (HCl)

biologische Wirkung

Die Verbindungen nach der Erfindung besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaft als magensäurebeeinflussende Verbindungen.

So wurden bei einer Testmethode für Verbindungen mit Sekretionsaktivität Hunde als Versuchstiere verwendet. Das Testen erfolgte mit akuten Hundeexperimenten mit einer modifizierten Perfusionstechnik.

Der Magen des anästhesierten Hundes wurde mit einer Röhre durch die Speiseröhre zur Einführung von Flüssigkeit und mit einer anderen Röhre über den abgebundenen Pylorus durch den Zwölffingerdarm für einen Ablauf von Flüssigkeit versehen. Salzlösung wurde in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht eingeträufelt, und diese Flüssigkeit wurde alle 15 Minuten verändert.

509834/1016

2504252

Die aufgefangenen Proben wurden mit 0,04 n NaOH unter Verwendung eines automatischen Radiometertitriergerätes auf pH 7,0 titriert, und die Säureabgabe je 15 Minuten wurde berechnet (Sammelzeiträume)

Magensäuresekretion wurde durch Pentagastrin in einer Menge von 1 bis 2  $\mu\text{g/kg}$  und Stunde induziert und ergab eine übermaximale Sekretionsreaktion.

Testverbindungen in einer 0,5 %igen Methocelsuspension wurden in den Zwölffingerdarm nahe der Abbindung wenigstens 2 Stunden nach Beginn der Stimulierung verabreicht, wenn die Sekretion einen konstanten Grad während drei aufeinanderfolgender Perioden von 15 Minuten erreicht hatte.

Die Magensäuresekretion wurde aufgezeichnet, wobei man fand, daß alle Verbindungen der obigen Beispiele die Magensäuresekretion hemmten, mit Ausnahme jener der Beispiele 25, 40, 41, 43, 42, 44, 46 und 47, welche sich als Magensäuresekretionsstimulantien erwiesen.

Somit sind 2- $\overline{2}$ -Pyridyläthyl $\overline{1}$ -benzimidazol, 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyl $\overline{1}$ -imidazolin, 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyldamino $\overline{7}$ -thiazol, 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyldamino $\overline{7}$ -thiazolin, 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyl $\overline{7}$ -thiazol, 2- $\overline{4}$ -Imidazolylmethylthio $\overline{7}$ -thiazolin und 2- $\overline{4}$ -(2-Methyl)-thiazolylmethylthio $\overline{7}$ -imidazolin Magensäuresekretionsstimulantien.

509834/1016

2504252

Beispiel 49

Ein Sirup mit einem Gehalt von 2 % (Gewicht/Volumen) aktiver Substanz wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

2-[2-(Pyridylmethyl)-thio]-4-methylbenzimidazol·HCl	2,0 g
Saccharin	0,6 g
Zucker	30,0 g
Glycerin	5,0 g
Geschmacksstoffe	0,1 g
Äthanol, 96 %-ig	10,0 ml
destilliertes Wasser	auf 100,0 ml

Zucker, Saccharin und das Äthersalz wurden in 60 g warmem Wasser aufgelöst. Nach dem Kühlen wurden Glycerin und eine Lösung der Geschmacksstoffe in Äthanol zugesetzt. Zu dem Gemisch wurde dann Wasser auf 100 ml zugegeben.

Die oben angegebene aktive Substanz kann auch durch andere pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze ersetzt werden.

Beispiel 50

2-[2-Piperidylmethylthio]-benzimidazol·HCl (250 g) wurde mit Lactose (175,8 g), Kartoffelstärke (169,7 g) und kolloidaler Kieselsäure (32 g) vermischt. Das Gemisch wurde mit einer 10 %-igen Gelatinelösung befeuchtet und durch ein 12-Maschensieb granuliert. Nach dem Trocknen wurden Kartoffelstärke

509834/1016

2504252

(160 g) Talcum (50 g) und Magnesiumstearat (5 g) zugemischt, und das so erhaltene Gemisch wurde zu Tabletten (10 000) gepreßt, die jeweils 25 mg Substanz enthielten. Die Tabletten wurden auf dem Markt mit einer Bruchlinie verkauft, um eine andere Dosierung als 25 mg oder ein Vielfaches hiervon zu ermöglichen.

#### Beispiel 51

Granalien wurden aus 2- $\sqrt{2}$ -Benzimidazolylmethylamino $\sqrt{7}$ -imidazoliny-p-hydroxybenzoat (250 g), Lactose (175,9 g) und einer alkoholischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (25 g) hergestellt. Nach der Trockenstufe wurden die Granalien mit Talcum (25 g), Kartoffelstärke (40 g) und Magnesiumstearat (2,50 g) vermischt und zu 10 000 biconvexen Tabletten gepreßt. Diese Tabletten wurden zunächst mit einer 10 %-igen Alkohollösung von Shellac und darauf mit einer wässrigen Lösung, die Saccharose (45 %), Gummi arabicum (5 %), Gelatine (4 %) und Farbstoff (0,2 %) enthielt, überzogen. Talcum und Puderzucker wurden verwendet, um nach den ersten fünf Überzügen zu bepudern. Der Überzug wurde dann mit einem 66 %-igen Zuckersirup überzogen und mit einer 10 %-igen Carnauba-Wachslösung in Tetrachlorkohlenstoff poliert.

#### Beispiel 52

2- $\sqrt{2}$ -(Pyridylmethyl)-amino $\sqrt{7}$ -thiazolylhydrochlorid (1 g), Natriumchlorid (0,8 g) und Ascorbinsäure (0,1 g) wurden in einer ausreichenden Menge von destilliertem Wasser aufgelöst,

509834/1016

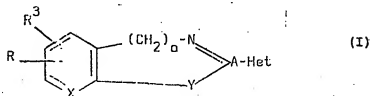
2504252

um 100 ml Lösung zu ergeben. Diese Lösung, welche 10 mg aktive Substanz je ml enthielt, wurde zum Füllen von Ampullen verwendet, welche durch Erhitzen während 20 Minuten auf 120°C sterilisiert wurden.

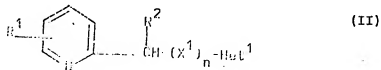
509834/1016

P a t e n t a n s p r ü c h e

## ① Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, Carboxygruppen, Carboalkoxygruppen, Carboalkoxyalkylgruppen, Carbamoylgruppen, Carbamoylalkylgruppen, Hydroxylgruppen, Alkoxygruppen, Hydroxyalkylgruppen oder Acylgruppen in irgendeiner Stellung bedeuten, X =CH oder =N- bedeutet, Y =NR<sup>4</sup>, =CH<sub>2</sub>, -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>NH- bedeutet, worin R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe oder Carboalkoxygruppe ist, o 0 oder 1 bedeutet, A eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kette bedeutet, die in der verbindenden Kette S, N oder nur C enthält, und Het eine 2-Imidazolylgruppe, 2-Imidazolinyllgruppe, 2-Thiazolylgruppe, 2-Thiazolinyllgruppe, 2-Chinolylgruppe, 2-Piperidylgruppe oder 2-Pyridylgruppe bedeutet, die auch substituiert sein können, der allgemeinen Formel II



worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, Carboxygruppe, Carboalkoxygruppe, Carboalkoxyalkylgruppe, Carbamoylgruppe, Carbamoylalkylgruppe, Hydroxylgruppe, Alkoxygruppe, Hydroxyalkylgruppe oder Acylgruppe in irgendeiner Stellung bedeutet,  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,  $X^1 = S$  oder  $=NH$  bedeutet,  $n = 0$  oder  $1$  bedeutet und  $Het^1$  eine 2-Oxazolinygruppe, 2-Imidazolylgruppe, 2-Imidazolinygruppe, 2-Thiazolylgruppe oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet, die auch substituiert sein können, oder der allgemeinen Formel III



worin  $Het^2$  eine Imidazolylgruppe oder Thiazolylgruppe und  $Het^3$  eine Imidazolinygruppe oder Thiazolinygruppe bedeutet, und deren therapeutisch verträgliche Salze.

2. Heterocyclische Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I und deren Salze, worin, wenn  $Het = 2\text{-Pyridyl}$ ,  $A = -SCH_2-$ ,  $Y = NH$  und  $X = CH-$  bedeutet,  $R$  und  $R^3$  nicht beide Wasserstoffatome, nicht  $5-CH_3$  und  $6-CH_3$ , nicht Wasserstoff und  $5-NO_2$ , nicht Wasserstoff und  $5-Cl$  bedeuten und, wenn  $Het = 2\text{-Pyridyl}$ ,  $A = -SCH_2-$ ,  $Y = NH$  und  $X = N-$  bedeutet,  $R$  und  $R^3$  nicht beide Wasserstoffatome bedeuten.

3. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 und 2 der Formel I, worin  $R$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, Methylgruppe, Äthylgruppe, Methoxygruppe, Acetylgruppe, Carboxygruppe oder Carbäthoxygruppe bedeutet,  $R^3$  ein

2504252

Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Chloratom bedeutet,  $X = CH-$  oder  $=N-$  bedeutet,  $Y = NR^4$  oder  $-CH_2NH-$  bedeutet, wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine Acetylgruppe oder eine Carbomethoxygruppe bedeutet,  $o$   $O$  oder  $1$  ist,  $A -SCH_2-$  bedeutet und Het eine gegebenenfalls durch Methyl oder Chlor substituierte 2-Pyridylgruppe, eine 2-Piperidylgruppe oder 2-Chinolygruppe bedeutet.

4. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 3 der allgemeinen Formel I, worin  $R$  und  $R^3$  Wasserstoffatome bedeuten,  $X = CH-$ ,  $Y = CH=CH-$  oder  $=NH$  bedeutet,  $o$   $O$  ist,  $A -CH_2S-$  und Het eine 2-Imidazolygruppe, 2-Imidazolinygruppe, 2-Pyridylgruppe, 2-Thiazolygruppe oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet.
5. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 4 der allgemeinen Formel I, worin  $R$  und  $R^3$  Wasserstoffatome bedeuten,  $X = CH-$ ,  $Y = NH$ ,  $o$   $O$ ,  $A -CH_2NH-$  und Het eine 2-Imidazolyl- oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet.
6. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 5 der allgemeinen Formel I, worin  $R$  und  $R^3$  Wasserstoffatome bedeuten,  $X = CH-$ ,  $Y = NH$ ,  $o$   $O$ ,  $A -S-CH(CH_3)-$  und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.
7. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 6 der allgemeinen Formel I, worin  $R$  und  $R^3$  Wasserstoffatome bedeuten,  $X = CH-$ ,  $Y = NH$ ,  $o$   $O$ ,  $A -CH_2CH_2-$  und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.

- 40 -

509834/1016



2504252

8. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 bis 7 der allgemeinen Formel I, worin R und R<sup>3</sup> Wasserstoffatome bedeuten, X =CH-, Y =NH, o O, A -CH=CH- und Het eine 2-Pyridylgruppe bedeutet.
9. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(4-methyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
10. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(4,6-dimethyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
11. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-Äthyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
12. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(4-methyl, 6-chlor)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
13. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-methoxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
14. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-hydroxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
15. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-acetyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
16. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-carboxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

2504252

17. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-carbäthoxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
18. 2- $\overline{2}$ -(6-Methyl)-pyridylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
19. 2- $\overline{2}$ -(6-Chlor)-pyridylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
20. 2- $\overline{2}$ -(4-Chlor)-pyridylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
21. 2- $\overline{2}$ -(5-Methyl)-pyridylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
22. 2- $\overline{2}$ -Piperidylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
23. 2- $\overline{2}$ -Chinolylmethylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
24. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(5-hydroxymethyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
25. 2- $\overline{2}$ -Chinolylmethylthio $\overline{7}$ -imidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
26. 2- $\overline{2}$ -Benzimidazolylmethylamino $\overline{7}$ -imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

509834/1016

2504252

27. 2- $\overline{Z}$ -Benzimidazolylmethylthio $\overline{7}$ -imidazolin und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
28. 2- $\overline{Z}$ -Benzimidazolylmethylthio $\overline{7}$ -pyridin und dessen thera-  
peutisch verträgliche Salze.
29. 2- $\overline{Z}$ -Benzimidazolylmethylthio $\overline{7}$ -thiazol und dessen therapeu-  
tisch verträgliche Salze.
30. 2- $\overline{Z}$ -Benzimidazolylmethylthio $\overline{7}$ -thiazolin und dessen thera-  
peutisch verträgliche Salze.
31. 2- $\overline{Z}$ -Pyridyl-(methyl)-methylthio $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
32. 2- $\overline{Z}$ -Benzimidazolylmethyldamino $\overline{7}$ -thiazolin und dessen thera-  
peutisch verträgliche Salze.
33. 2- $\overline{Z}$ -Pyridyläthenyl $\overline{7}$ -benzimidazol und dessen therapeutisch  
verträgliche Salze.
34. 2- $\overline{Z}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(N-acetyl)-benzimidazol und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
35. 2- $\overline{Z}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(N-methoxycarbonyl)-benzimidazol und  
dessen therapeutisch verträgliche Salze.
36. 2- $\overline{Z}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -3H-chinazolin und dessen therapeu-  
tisch verträgliche Salze.

509834/1016

37. 2-[2-Pyridylmethylthio]-]-(4,5-benz)-1,3-homo-piperazin-1-en und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
38. 2-[2-Pyridyläthyl]-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
39. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II, worin  $R^1$  und  $R^2$  Methylgruppen oder Wasserstoffatome bedeuten,  $X^1$  -S- und  $Het^1$  eine 2-Imidazolinygruppe und  $Het^1$  eine 2-Imidazolinygruppe, 2-(4-Methyl)-imidazolinygruppe, 2-(1-Methyl)-imidazolinygruppe, 2-Oxazolinygruppe, 2-Thiazolinygruppe oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet,
40. Heterocyclische Verbindungen und deren Salzen nach Anspruch 1 und 39 der allgemeinen Formel II, worin  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoffatome bedeuten, n O ist und  $Het$  eine 2-Thiazolinygruppe, 2-Imidazolinygruppe oder 2-(4-Methyl)-thiazolinygruppe bedeutet.
41. Heterocyclische Verbindungen nach Anspruch 1 und 39 bis 40 der allgemeinen Formel II, worin  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoffatome bedeuten,  $X^1$  =NH bedeutet und  $Het^1$  eine 2-Thiazolyl- oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet.
42. 2-[2-Pyridylmethylthio]-]imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

2504252

43. 2- $\overline{2}$ -Pyridyl-(methyl)-methylthio $\overline{7}$ -imidazolin und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
44. 2- $\overline{2}$ -(6-Methyl)-pyridyl-methylthio $\overline{7}$ -imidazolin und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
45. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(4-methyl)-imidazolin und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
46. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -(1-methyl)-imidazolin und dessen  
therapeutisch verträgliche Salze.
47. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -imidazol und dessen therapeutisch  
verträgliche Salze.
48. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -oxazolin und dessen therapeutisch  
verträgliche Salze.
49. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -thiazol und dessen therapeutisch  
verträgliche Salze.
50. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylthio $\overline{7}$ -thiazolin und dessen therapeutisch  
verträgliche Salze.
51. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyl $\overline{7}$ -thiazolin und dessen therapeutisch ver-  
trägliche Salze.

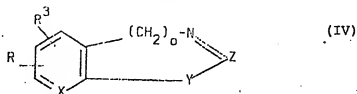
509834/1016

52. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyl $\overline{7}$ -imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
53. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylamino $\overline{7}$ -thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
54. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethylamino $\overline{7}$ -thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
55. 2- $\overline{2}$ -Pyridylmethyl $\overline{7}$ -(4-methyl)-thiazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
56. Heterocyclische Verbindungen und deren Salze nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel III, worin Het<sup>2</sup> eine 4-(2-Methylthiazolyl)-gruppe, eine 4-Imidazolylgruppe oder 4-Thiazolylgruppe bedeutet und Het<sup>3</sup> eine 2-Imidazolinygruppe oder 2-Thiazolinygruppe bedeutet.
57. 2- $\overline{4}$ -(2-Methyl)-thiazolylmethylthio $\overline{7}$ -imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
58. 2- $\overline{4}$ -Imidazolylmethylthio $\overline{7}$ -thiazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
59. 2- $\overline{4}$ -Thiazolylmethylthio $\overline{7}$ -imidazolin und dessen therapeutisch verträgliche Salze.
60. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen und deren Salzen nach Anspruch 1 bis 59, dadurch gekennzeichnet-

2504252

net, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

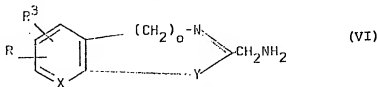


worin R, R<sup>3</sup>, o, X und Y die obige Bedeutung haben und Z SH, NH<sub>2</sub> oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin Het die obige Bedeutung hat und Z<sup>1</sup> eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder SH oder NH<sub>2</sub> bedeutet, umgesetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R, R<sup>3</sup>, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

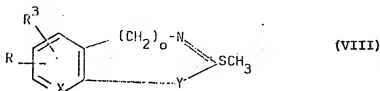


worin Het die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

509834/1016

2504252

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

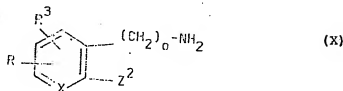


worin R, R<sup>3</sup>, X, o und Y die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



worin Het die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



worin R, R<sup>3</sup>, X und o die obige Bedeutung haben und Z<sup>2</sup> NH<sub>2</sub> bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI

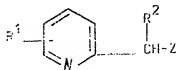


worin Het die obige Bedeutung hat und D eine verzweigt-kettige oder geradkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe bedeutet, umgesetzt und jeweils Verbindungen der allgemeinen Formel I gewinnt oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel XII



2504252



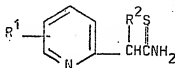
(XII)

worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben und Z SH,  $NH_2$  oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



worin  $Het^1$  die obige Bedeutung hat und  $Z^1$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder SH oder  $NH_2$  bedeutet, umgesetzt oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



(XIV)

worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



umsetzt oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV, worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI

509834/1016

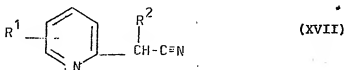
BAD ORIGINAL



2504252  
(XVI)

worin  $Z^4$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, umgesetzt oder

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII



worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV umgesetzt und dabei jeweils eine Verbindung der allgemeinen Formel II gewinnt oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



worin  $\text{Het}^2$  die obige Bedeutung hat und  $Z^2$  SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX



worin  $\text{Het}^3$  die obige Bedeutung hat und  $Z^3$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder die Gruppe SH bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt und

2504252

bei den Methoden a) bis e) gegebenenfalls die entstehende Base in ein Säureadditionssalz derselben oder das entstehende Salz in dessen freie Base überführt.

61. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine heterocyclische Verbindung oder deren pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz nach Anspruch 1 bis 59 in einer therapeutisch wirksamen Menge, vorzugsweise in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial.
62. Arzneimittel nach Anspruch 61 mit einem Gehalt von 0,1 bis 95 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.
63. Arzneimittel nach Anspruch 62 für Injektionen mit einem Gehalt von 0,5 bis 20 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.
64. Arzneimittel nach Anspruch 62 für parenterale Verabreichung, bestehend aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Salzes der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59 in einer Menge von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%
65. Arzneimittel nach Anspruch 62 für orale Verabreichung mit einem Gehalt von 0,2 bis 50 Gew.-% der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 59.

509834/1016

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**